



## İÇİNDEKİLER

İnovasyon ve Kan Bankacılığı	2
<i>Ali Özgenç</i>	
Duyuru	5
İnaktivasyon Yöntemleri	8
<i>Dr. Yasemin Heper</i>	
Periferik Kök Hücre Mobilizasyonunda Büyüme Faktörleri	13
<i>Simten Dağdaş, Doç. Dr. Gülsüm Özet</i>	

*Sevgili Kan Bankacalar,*

Geçen sayılarımızda hem Kan ve kan Ürünleri Kanunu'nu hem de Yönetmeliği yayımlamıştık. Kısa zamanda elinizde olacak şekilde rehber çalışmaları devam ediyor. Bu konuda eleştirilerinizi lütfen bildiriniz. Rehberler güncellenebilecek düzenlemeler olduğu için yanlışları düzeltmek, eksikleri gidermek çok zor değil.

Prof. Dr. Ali Özgenç, bizleri kırmayarak kongremizde “İnovasyon ve Kan Bankacılığı” konusunu anlatmıştı. Şimdi bu konunun metnini Damla’da sizlerle paylaşıyoruz.

Kan bankacılarının en önemli hedefi “Güvenli Kan”dır. Konuya ilişkili olan “İnaktivasyon Yöntemleri”ni Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi’nden Doç. Dr. Yasemin Heper siz kan bankacılar için derledi.

Ayrıca S.B Ankara Numune Hastanesi Hematoloji Bölümünden Dr. Simten Dağdaş ve Doç. Dr. Gülsüm Özet “Periferik Kök Hücre Mobilizasyonunda Büyüme Faktörleri” konusunu bizimle paylaştılar.

Değerli arkadaşlar, 03-07 Kasım 2009 tarihinde Wow Kremlin Palace-Kundu bizlere yani XII. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu’na ev sahipliği yapacak. Herkesi bekliyoruz. Ayrıntılı bilgilere [www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr) ve [www.kan.org.tr](http://www.kan.org.tr) adreslerinden ulaşabilirsiniz.

Sevgiyle kalın, görüşmek dileğinde.

**Dr. Ramazan ULUHAN**

*Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği  
II. Başkanı*

**Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:** Prof. Dr. Mahmut Bayık  
**Yayın Kurulu:** Dr. Ramazan Uluhan, Dr. Gülyüz Öztürk, Dr. Gürol Emekdaş, Dr. Yeşim Aydinok, Dr. Birsen Mutlu, Dr. İdil Yenicesu, Dr. Nil Banu Pelit, Dr. Hüsnü Altunay, Dr. Nuri Solaz, Dr. Haldun Bal  
**Katkıda Bulunanlar:** Ali Özgenç, Dr. Yasemin Heper, Simten Dağdaş, Doç. Dr. Gülsüm Özet  
**Reklam Koordinatörü:** Dr. Ramazan Uluhan  
**Haberleşme Adresi:** Bağdat Cad. Kumbaracılar Çıkmazı Birlik Apt. B Blk. No:16/24 Feneryolu 34724 Kadıköy İstanbul • Tel: (0216) 414 44 17 (pbx) • Faks: (0216) 414 44 19  
**Web:** [www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr) • e-mail: [kmtd@kmtd.org.tr](mailto:kmtd@kmtd.org.tr)  
**Görsel Düzenleme:** Mavi Kare Reklamcılık (0212) 274 74 10  
**Baskı:** Kültür Sanat Basımevi • [www.kulturbasim.com](http://www.kulturbasim.com)  
*İmzali yazıların bilimsel ve düşünsel sorumluluğu yazarlarına aittir.*

**[www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr)**



# İnovasyon ve Kan Bankacılığı

► *Ali Özgenç*

İnovasyon, yeni fikirleri kullanarak veya mevcut bilgileri çok farklı yollarla uygulayarak ticari veya toplumsal bir yarara dönüßen önemli değişiklik sağlama olarak tanımlanabilir. İnovasyon geleceği yaratmakla ilgilidir. Aynı anda hem yeni bir teknoloji geliştiren hem de yeni bir pazar yaratın inovasyonlar mevcut düzeni bozan radikal inovasyonlar olarak adlandırılmaktadır.

İnovasyon bir dağıtma ve toplama sürecidir. Başlangıçta birçok fikrin ortaya çıkması sağlanırken daha sonra bu fikirlerin seçilmesi, odaklanması ve hedeflere en iyi hizmet edecek bir veya birkaç fikrin projelendirilmesi söz konusudur. Bu anlamda inovasyon, yaratıcılık ile disiplinli iş süreçlerinin birarada yürütmesi ile olabilir. Yaratıcı bir fikirden fayda yaratma gayreti, birçok kişinin ve birimin katılımını gerektirir.

Bir organizasyonun inovasyon yeteneği sanılanın aksine bir parlak fikrin bir dahinin aklına gelmesine bağlı olmak zorunda değildir. İnovasyon, sistematik ve tekrarlanabilir hale getirilebilir.

Genelde inovasyon denince akla ürün ve hizmetler gelmekte; ancak süreçlerde, lojistikte, iş yapma modelinde, hasta deneyiminde de inovasyon yapılabilir.

İnovasyon, büyük organizasyonlarda da küçük organizasyonlarda da başarıyla gerçekleştirilebilir. İnovasyon mutlaka büyük paralar da gerektirmez.

İnovasyon sürecinin amaçlara hizmet edecek şekilde yönetilmesi gereklidir. Aksi halde verimsizlikler doğabilir.

Bugün artık hayatımızın bir parçası olmuş cep telefonları, kişisel bilgisayarlar, kompakt diskler hep birer inovasyon olarak ortaya çıkmış ürünlerdir. Yine hayatımıza önemli ölçüde etkileyen internet de, globalleşmeyi ve dünyadaki rekabet düzenini etkileyen bir inovasyondur. Bunlar kadar çarpıcı olmayan birçok inovasyon da vardır.

İnovasyon, hem yaratıcı fikirlerden ticari veya toplumsal fayda yaratma sürecine, hem de bu sürecin sonucunda ortaya çıkan yeni ürünler, hizmetler, veya iş modellerine verilen ad. Yani aynı kelime hem gerçekleştirilen süreci, hem de bu sürecin ürünlerini adlandırmakta kullanılıyor.

İnovasyon eskiden bir dahinin tek başına birşey icat etmesi veya akıllı birinin bir fikri alıp ticari faydaya dönüştürmesi olarak görülmüyordu. Gerçekleşebilmesi parlak zekâlı birine, biraz tesadüflere, biraz da şansa bağlıydı. Artık bunun böyle olmadığını biliyoruz. Bugün artık inovasyon bir kerelik değil tekrarlanabilir, sistemleştirilebilir ve organizasyonların yapısına yerleştirilebilir bir süreç. Bu

nedenle organizasyonlar tarafından öğrenilebiliyor ve bu öğrenme prosesine oldukça önem verilerek kaynak ayrılıyor.

Ne oldu da inovasyon gelip bütün dünyada, liderlerin gündeminin başına oturdu?

## Gelişen teknolojiler mesafeyi anlamsız hale getirdi.

VOIP denilen teknoloji sayesinde bedava veya bedava yakın telefon görüşmeleri, cep telefonları ile kişilere dünyanın herhangi bir yerinde ulaşabilme, birçok işin internet üzerinden görülebilmesi ve birçok hizmetin coğrafyadan bağımsız olarak alınıp verilebilmesi gibi gelişmeler sonucunda milyonlarca yeni insan global iş gücüne katıldı.

## Globalleşme, yeni pazarlar ve yeni üretim merkezleri yarattı.

Başta Çin ve Hindistan olmak üzere, Asya ülkeleri üretim ve hizmet merkezleri olarak ortaya çıkmaya başladı. Bu ülkeler giderek kendileri için biçilen düşük katma değerli işler tanımının dışına çıkmaya ve kendi markalarını yaratmaya başladılar. Dünyadaki ekonomik, teknik, ve ArGe faaliyetlerinin ağırlığı batıdan doğuya kaymaya başladı.

## Değişen yaşam tarzları ve bekentiler sosyal bir değişimi ortaya çıkardı.

Gelişmekte olan ülkelerde de potansiyel tüketiciler artık ihtiyaçlarının karşılanması beklemeye başladı. Ancak ortaya çıkan yeni yaşam biçimleri bu ihtiyaçların karşılanması birbirinin aynı ürünlerle olabilmesini zorlaştırdı.

## Bilgiye ulaşım kolaylaştı, bilginin kullanımı serbestleşti.

Artık birçok bilgi parmak ucunda. Dünyanın herhangi bir köşesinden isteyen, istediği zaman, istediği kapsamda bilgiye, çoğu da bedava olmak üzere kolaylıkla ulaşabiliyor. Şirketler gibi tüketiciler de artık daha bilinçli ve bilgili hale geldi. Birçok mal artık satılmıyor, tüketiciler tarafından bizzat talep edilerek satın alınıyor.

Dünyadaki bu gelişmeler gerek organizasyonlar, gerekse de kişiler için ayırdedilemeye zorunlu hale getirdi. Bir dönem, kaliteli ürün ve kaliteli hizmet ile sağlanabilen bu farklılık, insanların kaliteyi her üründe ve hizmette zaten bulunması gereken “hijyenik” bir faktör olarak görmeleri

ile, artık sağlanamaz oldu.

### **Yaratıcılık ve İnovasyon**

İnovasyon kelimesi bazen yaratıcılık ile karıştırılmaktadır. Türkçe'ye yenilikçilik veya yenilik olarak aktarılmaya çalışılsıysa da bu kelimeler inovasyonu ifade edememektedir.

Yaratıcılık kısaca yeni fikirlerin üretilmesidir. İnovasyon ise yaratıcı fikirlerin uygulanmasıyla bir fayda elde edilmesidir. Bireysel yaratıcılık ile organizasyonel yaratıcılık arasında fark vardır. Bir organizasyonun yaratıcı insanlarla dolu olması her zaman o organizasyonu yaratıcı ve inovatif yapmaz.

İnsanlar ilgili teknikleri öğrenerek, seminerlere katılarak, kitaplar okuyarak yaratıcılıklarını geliştirebilirler. Bir organizasyonu yaratıcı hale getirmek ise, bir inovasyon kültürü oluşturmayı ve yaratıcılığın paylaşılmasını gerektirir. Doğru kompozisyonda bir grup insan bir araya geldiğinde, grubun bir üyesinin çok ötesinde yaratıcı olabilir.

Yaratıcı insan, herkesin baktığı şeye bakıp, farklı bir şey görebilen kişidir. Yaratıcılığın olabilmesi için, bilgi, hayal gücü ve potansiyeli harekete geçirme motivasyonu gereklidir.

Organizasyonel yaratıcılığı engelleyen sistemsel eksiklikler ve yöneticilerin olumsuz tavrı ile ilgili faktörler vardır. Yaratıcılığın ve çalışanların fikirlerinin önemini anlaşılmamış olması, çalışanlardan işe yarayan fikirler çıkmayacağı inancı, çalışanlardan çıkan fikirlerin yöneticiler tarafından ciddiye alınmaması bunlardan bazılarıdır.

İnovasyon, sonuçta sürece katılan insanlarla ilgilidir. Her organizasyonda fikir yaratan, fikir öldüren ve hiçbir fikri olmayan insanlar vardır. Fikir yaratanları korumak ve teşvik etmek, fikir öldürenleri sistemsel yaklaşımın etkisiz hale getirmek ve fikirlerini paylaşmaktan çekinenleri sürece katmak hem gerekli hem de önemlidir.

### **İnovasyon Liderliği ve Kültürü**

Çalışanların yaratıcı düşünme ortamına kavuşacağı, yeni fikirler üzerinde işbirliği yapacağı, fikirleri ve inovasyonu gerçekleştirmeye gayretleriyle kuruma katkıda bulunacağı bir inovasyon kültürü yaratmadı en kritik unsur liderlerin kararlılığı ve taahhüdüdür. Bunun ilan edilmesinin ötesinde davranışlarda da gözlenebilmesi gerekiyor. İnovatif organizasyonlar inovatif liderlerle gelişebilir. Özellikle çalışanlardan belli bir konuya ilgili fikirlerin toplanabilmesi ve inovasyon çabasına içten bir destek vermeleri için güven unsurunun yerinde olması şarttır. Bu da her kurumun lider kadrosuna düşen bir görevdir.

Kurum Kültürü, paylaşılan inançlardan, insanların kafalarındaki neyin kabul edilebilir olduğu ile ilgili şablondan ve yaşanarak öğrenilen yazılı olmayan

kurallardan oluşan bir bütündür. Kurum Kültürüne inovasyonu desteklememesi halinde enerjinin çoğu engelleri aşmaya gideceğinden sonuç almak zorlaşabilir.

Liderlerin davranışları ve organizasyonu yönlendirmeye şekilleri gibi önemli bir konu da işe alınan insanların niteliğidir. İnovatif insanları çekebilen ve işe alabilen kurumların inovasyonda başarılı olma şansları doğal olarak yükseliyor. Bunun nedeni sadece bu kişilerin tek tek yapabilecekleri değil. Yaratıcılık birbirini tetikleyen insanların ve birbirini tetikleyen fikirlerin yer aldığı bir süreçtir.

Açık bir şekilde formüle edilmiş ve iyi duyurulmuş bir İnovasyon Stratejisi de inovasyon kültürünü oluşturmanın gerekliden biri. Bu strateji çerçevesinde doğru ölçütlerin seçilmiş ve izleniyor olması, kişiler ve takımların da hesap verebilirliğinin sağlanmış olması gerekiyor. Çünkü ancak ölçülen ve izlenen öğeler iyileştirilebilir. İnovasyon performans ölçütlerinin yıllık değerlendirme sistemlerinin bir parçası olması ve takdir sistemleriyle evlendirilmesi de devreyi tamamlamaya yardımcı olacaktır.

İnovasyon için gerekli kaynakların sağlanmasıının da çalışanların gözünde kurumun konuya verdiği önemin ve bekłentilerinin somut bir ifadesi olarak kültüre katkıda bulunması beklenir.

Uzakdoğunun Yin ve Yang kavramlarında gece ve gündüz, su ve ateş gibi zıt gibi görünen fakat aslında birbirini tamamlayan unsurların birarada olması gibi inovatif bir kurum kültüründe de birbirini tamamlayan unsurların birarada yaşaması söz konusu. İnovasyonun trendleri izleme, hissetme, fikir üretme, gözlem yapma gibi faktörleri içeren öncəphesinde belirsizliklerin yönetimi önemliken, ilerki aşamalarında disiplin ve kontrol faktörlerinin ön plana çıkması gibi.

İnovasyon kültürünün oturması organizasyonlarda belli bir zaman alacak bir süreç. İnovasyon çalışmalarına başlamak için bu kültürün tam olarak yerleşmesini beklemek, herşeyin hızlı aktığı ve dünyanın durup sizi beklemediği bir çağda zaman kaybettirebilir. Kurumların bir yandan inovasyon kültürü oluşturma, bir yandan da inovasyon çalışmalarına başlama zorunluluğu var. Ancak liderlerin atacağı adımlar ve davranış modelleri bu süreci önemli ölçüde hızlandırabilir.

### **İnovasyon Bağıskılık Sistemi**

Oturmuş, köklü kuruluşların çoğu değişime belli bir direnç vardır. Çünkü değişim belirsizlikler içerir ve bilinen yol, geçici de olsa, daha güvenli bir his verir. Değişim ne kadar radikal se diren de o kadar artar. Liderlerin kararlılığı bu nedenle, bir inovasyon kültürü yerleştirmek isteyen organizasyonlarda çok önemlidir. Bu kararlılık çalışılmadığı sürece organizasyondaki antikorlar galip gelip inovasyonları

boğabilir.

Kurumların geçmişteki başarıları da, ironik bir şekilde bağışıklık sistemini tetikleyen unsurlardan biridir. Geçmişteki başarılar ne kadar büyükse geçmişe bağlılık ve bağışıklık sistemi de o kadar güçleniyor. Oysa ki hızla değişen dünyada, geçmişteki başarıları getiren etkenler, davranışlar ve çalışma şekillerinin gelecekte de başarıyı getireceğini sanmak doğru değil. Öte yandan geçmişte çalışmayaçığına karar verilen birşeyin bugün de başarılı olamayacağını sanmak da bir fırsatı kapayı kapatmak olabilir.

### **İnovasyon bağışıklık sisteminin belirtileri neler olabilir?**

- İyi fikirlerin geçiştirilmesi ve mevcutla yetinme
- Dışarıdan gelen fikirlere kapalılık
- Uzun onay prosedürleri içinde yukarı gittikçe törpülenen projeler
- Başarı ve başarısızlıklardan öğrenememe

Peki, böyle bir tabloyla karşılaşan liderlerin ne yapması lazımlı? Öncelikle organizasyonda inovasyonu bloke eden yerleşik kültürel unsurların bilincinde olmak gerekiyor. Yeni fikirler nasıl yaratılıyor ve nasıl bir süreç izliyorlar? Fikirlerin neden ezildiğiyle ilgili ne hikayeler anlatılıyor? Risk alan insanlara nasıl davranışlıyor? Yöneticilerin kendilerine, "benim kişisel davranışlarım inovasyonu engelleyen uygulamaların sürmesine mi, yoksa yokolmasına mı neden oluyor" diye sormaları gereklidir. Organizasyona dışarıdan yeni insanların sokulmasının ve dış fikirlere açık hale gelmenin de büyük yararı vardır.

### **Kan Bankacılığı ve İnovasyon**

Kan bankacılığının kendisi 1915'den II. Dünya Savaşı'na kadar adım adım gelişen bir inovasyon olarak ortaya çıkmıştır.

1915'de New York Mount Sinai Hastanesi'nden Richard Lewison koagülasyon önleyici olarak Sodyum Sitrat kullanımını başlattı. Aynı yıl Richard Weil, antikoagüle kanın soğutularak saklanabileceğini gösterdi. Francis Peyton Rous ve J.R.Turner tarafından iki yıl sonra hazırlanan bir Sitrat-Glikoz çözeltisi ile I.Dünya Savaşı'nda İngiltere'de ilk "Kan Deposu" açıldı. Kanı birkaç gün saklayabilen depoları açan Amerikalı Oswald Hope Robertson, bugün ilk kan bankasının yaratıcısı olarak tanınıyor.

1930'ların ortalarında Sovyetler Birliği 60 büyük ve 500 küçük merkezle konserve edilmiş kanı ülke çapında dağıtabilen bir sistem kurdu. 1937'de Sovyet deneyimini duyan Bernard Fantus Amerika'da ilk hastane kan merkezini kurdu. "Kan Bankası" terimi ilk olarak Fantus tarafından ortaya atıldı. 1940'da Willem Johan Kolff Avrupa'da ilk

kan bankasını kurdu.

1939-40 yıllarında Karl Landsteiner ABO Kan Grubu, 1950'li yıllarda Karl Landsteiner, Alex Wiener, Philip Levine, ve R.E.Stetson RH ve diğer Kan Grubu sistemlerini buldular. Üç yıl sonra J.F.Loutit ve Patrick L. Mollison Asit-Sitrat-Dekstroz çözeltisini bularak daha uzun depolama imkanı yarattılar.

1950'de Carl Walter ve W.P.Murphy kan toplamada kullanılan plastik torbayı çıkararak kan toplama ve hazırlama işini güvenli ve kolay hale getirdiler.

Daha sonra çıkan CPDA-1 ve SAG-M 'li çözeltiler kan depolama ömrünü 42 güne kadar uzattı.

Diger taraftan aferez teknolojisinin 1960'larda Solomon ve Fahey tarafından manuel klinik uygulamıyla başlayan sürecinde 1980'lerde otomatik cihazların geliştirilmesiyle önemli bir inovasyon yaratıldı. Bu büyük gelişme aferez teknolojisiyle sağlanan plazma fraksinasyon sistemleri ve kök hücre-hücre tedavileri gibi çok önemli inovasyon örneklerinin ilk basamağı oldu. Kan bankacılığı, İnovasyon sürekliliği, geleneği ve başarısı anlamında tıbbın en önemli alanlarından biri olarak tanımlanabilir

Bu zaman çizgisinde, inovasyonun bir süreç olduğunu ve işbirliği ve diğerlerinin fikirleri üzerine inşa etme ile çok daha iyi bir yere geldiğini gösteriyor. Günümüzde, teknolojinin de yardımıyla, inovasyon çok daha organize ve sistematik bir şekilde yapılabiliyor. Artık bir ekosistem halinde çalışmanın ve kurumlar arasında işbirliğinin de büyük önemi var.

Geçmişte kanın uzun süre saklanılmasına dönük çok sayıda çalışma var. Bugün başka platformlar belirlenerek ülke çapında inovasyon çalışmaları yürütülebilir ve AB 7. Çerçeve Projelerine katılinabilir. "Doğu Hastaya Doğru Kan" bunlardan biri olabilir. "Kan Transfüzyonu Yoluyla Terapi ve Hastalık Önleme" başka bir platform olabilir. Her büyük hedefin altında tanımlanabilir detaylardaki inovasyonlar yapboz parçaları olarak birleştirilerek büyük inovasyonlar gerçekleştirilebilir. Bu konuda ülkemiz gerçeklerini ve farklılıklarını dikkate alan projelerin yanı sıra evrensel projeler de uygulanabilir. Kalite yönetimi, risk yönetimi, genel kavramların kurulması ve doğru işletilebilmeleri için bile inovasyon yaklaşımı faydalı olur.

Inovasyon için farklı platformlar Kan merkezleri ve Transfüzyon Derneği altında oluşturularak, seçilen spesifik inovasyon platformlarında çalışan kişiler bu çatı altında toplantılar yapabilir ve konu ile ilgili spesifik bir portal açılabilir.



DUYURU

5

# Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu XII

WOW Kremlin Palace, ANTALYA

03 - 07 Kasım 2009 tarihinde,  
Antalya, WOW Kremlin Palace'ta  
düzenlenecek olan Kurslarla ilgili gelişmeleri

**www.kmtd.org.tr ve www.kan.org.tr**

web adresimizden takip edebilirsiniz



Ayrıntılı bilgi için:  
**Uzm. Dr. Ramazan Uluhan**

Tel: (0216) 492 9 551

Gsm: 0542 312 79 69

E-mail: ruluhan@superonline.com

veya

**www.kmtd.org.tr,**

**www.kan.org.tr**

sitelerinden

**XII. ULUSAL KAN MERKEZLERİ ve  
TRANSFÜZYON TIBBI KURSU'nu  
tıklayınız.**





# Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu XII

## WOW Kremlin Palace, ANTALYA

### İletişim ve Yazışma Adresleri

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği  
 Bağdat Caddesi Kumbaracılar Çıkmazı  
 Birlük Apt. B Blok No:16 D:24 81030  
 Fenerolu/Kadıköy/İstanbul  
 Tel: (0216) 414 44 17 (pbx)  
 Faks: (0216) 414 4419  
 E-mail: kmtd@kmtd.org.tr

### Kur Düzenleme Kurulu Genel Sekreteri:

Uzm. Dr.Ramazan ULUHAN  
 Tel-Faks: (0216) 492 95 51  
 Gsm: (0542) 312 79 69  
 E-mail: ruluhan@superonline.com

### Organizasyon:

Interium Congress, Meeting, Incentive  
 Sıraselviler cd. Hrisovergi apt. 48/5-7-8 Taksim, İstanbul, Turkey  
 Phone: +90 212 292 88 08 Fax: +90 212 292 88 07  
 info@interium.com.tr

## KAYIT BİLGİLERİ

### Katılımcı

**Erken Kayıt**  
03 Ekim 2009 tarihine kadar

**Geç Kayıt**  
03 Ekim 2009 tarihinden sonra

250 TL + KDV

300 TL + KDV

### Refakatçi

200 TL + KDV

225 TL + KDV

Kayıt ücretine katılımcılar için, kayıt, kurs, oturumlarına katılım, kurs çantası, açılış kokteyli, gala yemeği, kahve molaları ve kurs katılım belgesi; refakatçiler için kayıt, açılış kokteyli ve gala yemeği dahildir.  
 Kayıt ücretine %18 KDV ilave edilecektir.

### KONAKLAMA PAKETİ

WOW Kremlin Palace (5 Gün 4 Gece)

**Erken Kayıt**

03 Ekim 2009 tarihine kadar

**Geç Kayıt**

03 Ekim 2009 tarihinden sonra

Tek Kişilik Oda

425 EURO + KDV

475 EURO + KDV

Çift Kişilik Odada Kişi Başı

325 EURO + KDV

375 EURO + KDV

0 - 12 yaş

%50 indirimli

%50 indirimli

Konaklama ücretine 03 - 07 Kasım olmak üzere toplam 5 gün 4 gece konaklama, kahvaltı, öğle yemekleri, akşam yemekleri, oteldeki ücretsiz aktiviteler, kurs organizasyonu tarafından gerçekleştirilen aktiviteler, havaalanı - otel - havaalanı transferleri dahildir.

Konaklama ücretine %18 KDV ilave edilecektir.

Kurs organizasyonu kapsamındaki yiyecek ve içecek servisleri dahil olacaktır.



**ULUSAL KAN MERKEZLERİ ve TRANSFÜZYON TİBBI KURSU XII  
03-07 KASIM 2009  
WOW KREMLİN PALACE OTEL  
KUNDU / ANTALYA**



Lütfen bu formu eksiksiz doldurduktan sonra, 0216 414 4419 nolu faks numarasına ödeme dekontunu ekleyerek gönderiniz.  
Kayıt formu yalnız bir katılımcı ve refakatçiler için geçerlidir.

Katılmak istediğiniz program     İleri Kurs Programı     Temel Kurs Programı

**KAYIT VE KONAKLAMA FORMU**

Adı : \_\_\_\_\_ Soyadı : \_\_\_\_\_ Ünvanı / Branşı : \_\_\_\_\_  
 Kurum : \_\_\_\_\_ Adres : \_\_\_\_\_  
 Telefon : \_\_\_\_\_ Faks : \_\_\_\_\_ GSM : \_\_\_\_\_  
 E-posta: \_\_\_\_\_

**KAYIT BİLGİLERİ**

Katılımcı	Erken Kayıt 03 Ekim 2009 tarihine kadar	Geç Kayıt 03 Ekim 2009 tarihinden sonra	
	<input type="checkbox"/> 250 TL + KDV		<input type="checkbox"/> 300 TL + KDV
Refakatçi	<input type="checkbox"/> 200 TL + KDV	<input type="checkbox"/> 225 TL + KDV	Toplam _____.-TL

Kayıt ücretine %18 KDV ilave edilecek ve Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği İktisadi İşletmesi tarafından fatura düzenlenecektir.  
Yaka kartı, çanta, toplantı kitabı, kahve servisleri, hoşgeldin kokteyli ve gala yemeği dahildir.

**REFAKATÇILAR**

Adı, Soyadı : _____	Yaşı : _____	Ulaşım Şekli
Adı, Soyadı : _____	Yaşı : _____	Uçak <input type="checkbox"/> Geliş Tarihi : _____ Varış Saati : _____ <input type="checkbox"/> Dönüş Tarihi : _____ Kalkış Saati: _____

**KONAKLAMA PAKETİ**

Wow Kremlin Palace Tek Kişilik Oda Çift Kişilik Oda (kişi başı) 0-12 yaş	Erken Kayıt 03 Ekim 2009 tarihine kadar	Geç Kayıt 03 Ekim 2009 tarihinden sonra
	<input type="checkbox"/> 425 EURO + KDV	<input type="checkbox"/> 475 EURO + KDV
	<input type="checkbox"/> 325 EURO + KDV	<input type="checkbox"/> 375 EURO + KDV
	<input type="checkbox"/> %50 İndirimli	<input type="checkbox"/> %50 İndirimli
		Toplam _____.-EURO

\*Yukarıda belirtilen otel ücretlerine dört günlük (saat 00:00'a kadar) yiyecek - içecek servisleri, oteldeki ücretsiz aktivite, sosyal programlar (her şey dahil), havaalanı otel - havaalanı transferleri dahildir.

\*Konaklama ücretlerine %18 KDV ilave edilecektir

**ÖDEME BİLGİLERİ**

**Banka havalesi**

**Kayıt Ücretleri İçin**

Banka : Akbank  
 Şube : Çiftehavuzlar (138)  
 Hesap Adı : Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği İktisadi İşletmesi  
 Hesap No. : 70863 (TL)

**Konaklama Ücretleri İçin**

Banka : Akbank  
 Şube : Çiftehavuzlar (138)  
 Hesap Adı : Türk Kan Vakfı İktisadi İşletmesi  
 Hesap No. : 70862 (EURO)

**FATURA BİLGİLERİ**

Fatura Kesilecek Kişi / Kurum : \_\_\_\_\_  
 Fatura Adresi : \_\_\_\_\_  
 Vergi Dairesi ve No'su : \_\_\_\_\_  
 Fatura Gönderim Adresi : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Ayrıntılı Bilgi İçin:  
 Uzm. Dr. Ramazan Uluhan  
 Tel: 0 216 414 4417  
 Faks: 0 216 414 4419  
 Gsm: 0 542 312 7969  
 veya  
[www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr) veya [www.kan.org.tr](http://www.kan.org.tr) sitelerinden  
 ULUSAL KAN MERKEZLERİ ve  
 TRANSFÜZYON TİBBI KURSU XII'yi  
 tıklayınız.

# İnaktivasyon Yöntemleri

► Dr. Yasemin Heper\*

Transfüzyonun pek çok istenmeyen etkisinin olduğu iyi bilinmemektedir. Transfüzyon tıbbının temel hedefi bu olumsuz etkileri minimale indirmek ve transfüzyon güvenliğini, yani “güvenli kan”ı sağlamaktır. Günümüzde dikkatli donör seçimi, son derece duyarlı serolojik ve immünonhematolojik testler, nükleik asit amplifikasyon teknolojisinin (NAT) kan bankacılığında yer bulması, kan komponentinin elde edilişi ve saklanması ile ilgili titiz uygulamalar ve mevcut gelişmiş teknolojiler yanında; kanın lökositlerden arındırılması, gerektiğinde işinlanması, plazmaya karantina uygulanması gibi yöntemler transfüzyon güvenliğinde dev adımlar atılmasını sağlamış ve enfeksiyon/enfeksiyon dışı pek çok istenmeyen etkinin önüne önemli ölçüde geçilebilmiştir. Enfeksiyon bulaş riskinin en azından standart yöntemleri uygulayan gelişmiş ülkelerde son derece düşük olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Ancak geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde durum biraz farklıdır. Sonuçta transfüzyon ile bulaşabilen enfeksiyonlar halen güncelliğini korumaktadır (1).

Bilindiği gibi, transfüzyon ile bulaşabilen çok farklı mikroorganizmaların varlığına rağmen kan bankacılığında rutin tarama testleri ile sadece birkaç enfeksiyon hastalığı taramaktadır. Öte yandan prionlar, SARS, Batı Nil Virüsü, Chikungunya virüs gibi transfüzyonla geçişti yeni sorun olan etkenler tarama testleri ve donör seçimi ile ilgili yeni tartışmalara yol açmaktadır. Her etkenin taranamayacağıceği yanında, duyarlılık sınırları gibi testlere, ya da pencere dönemleri gibi hastalıkların doğal seyirlerine ait türlü nedenlerle, tarama testleri negatif çıkan kanın taranan enfeksiyonu bulastırılmayacağı da garantilenemez. Donördeki enfeksiyonlar nedeniyle kana geçen mikroorganizmalara ek olarak, kan komponentleri hazırlanması veya saklanması aşamalarında da kontamine olabilir ve ciddi septik komplikasyonlara yol açabilir. En azından gelişmiş ülkelerde tarama testlerinde ulaşılan teknolojiler sonucunda kan komponentlerinin bakteriyel kontaminasyonuna bağlı komplikasyonların, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların çok önüne geçtiğini bildiren çok sayıda yayın mevcuttur.

Tüm bu özetlenenler, kan komponentlerinin ve kan ürünlerinin mikroorganizmalar açısından tam güvenli bir hale getirilmesi için, ilaç endüstriside olduğu gibi bazı sterilizasyon, daha doğru bir ifadeyle “patojen inaktivasyon” (Pİ) işlemlerine tabi tutulması durumunda sorunun çözülebileceğini akla getirmektedir. Özellikle HIV sonrası

dönemde bu konudaki çalışmalar büyük bir hız kazanmıştır. Pİ, plazma fraksinasyon tesislerinde, endüstriyel olarak üretilen albümin, faktör preparatları, gammaglobulin preparatları gibi dayanıklı plazma ürünlerinde değişik inaktivasyon ve eliminasyon basamakları şeklinde yıldızdan beri uygulanmaktadır (2). Çok daha yeni olarak kan bankalarında elde edilen eritrosit süspansiyonu (ES), trombosit süspansiyonu (TS), taze donmuş plazma (TDP) gibi labil kan komponentlerine uygulanabilecek çeşitli Pİ yöntemleri üzerinde de çalışmalar başlamıştır (3-7). Henüz tüm kan komponentlerine uygulanabilecek universal bir yöntem geliştirilememiştir de, TDP ve çok yeni olarak TS ile sınırlı olmak üzere bazı ülkelerde klinik kullanıma giren birkaç yöntem mevcuttur.

Pİ yöntemlerinin tüm kan komponentlerinde rutin kullanıma girebilmesi için öncelikle şu sorunlar aşılmasına çalışılmaktadır:

- 1- Tüm mikroorganizmaları, hatta prionları etkileyebilmelidir. Özellikle küçük zarflı virüsler bu açıdan sorun oluşturmaktadır.
  - 2- Toksik, teratojenik, mutajenik olmamalıdır.
  - 3- Üründen tekrar uzaklaştırılabilmeli ya da zararsız metabolitlere dönüşmelidir.
  - 4- Kan komponentinin kalitesini ve terapötik etkinliğini olumsuz yönde etkilememeli, yani kan hücreleri ve plazma proteinleri zarar görmemelidir.
  - 5- İmmünizasyona yol açabilecek yeni抗原ler oluşturmamalıdır.
  - 6- Kolay uygulanabilir olmalıdır.
  - 7- Ucuz olmalıdır
- Pİ yöntemlerinin TDP ve daha sınırlı olmak üzere TS’larında giderek rutin uygulamaya girebilecek hale gelmesi, gerek Avrupa gerekse Kuzey Amerika’da deneyimlerin artmaya başlaması konunun daha geniş boyutlarda, özellikle de uygulama açısından tartışılmamasına yol açmıştır. Pİ, son olarak 2008 yılında Norveç’de düzenlenen bir uluslararası forumda A’dan Z’ye ele alınmıştır (8-12). Mart 2007’de Kanada Kan Servisi (Canadian Blood Service) ve Hema-Quebec, Pİ ile ilgili iki gün süren önemli bir uluslararası konsensus konferansı düzenlemiştir. Bu konferansta tartışılan konular tam metin olarak, konferansın sonunda varılan

kararlar da rapor haline getirilerek yayınlanmıştır (13-15). Bu konferansta, en azından gelişmiş ülkelerde transfüzyonun enfeksiyon dışı komplikasyonlarının enfeksiyöz komplikasyonlarından çok daha fazla sorun oluşturduğuna dikkat çekilerek; bu yöntemlerin hangi kriterlere göre, nasıl uygulamaya konulacağı, kriterlerin komponent türü veya hasta populasyonuna göre değişip değizmeyeceği, yöntemin güvenilirlik ve etkinliğinin nasıl değerlendirileceği, uygulamaya konulacak ise bunun ne şekilde başlatılıp izleneceği, donör değerlendirilmesi ve tarama testlerinde nelerin değişebileceği, maliyet-etkinliğinin nasıl değerlendirileceği ve konu ile ilgili bilimsel çalışmaların hangi sorulara yanıt araması gerektiği detaylı olarak tartışılmıştır. Konuya ilgilenenlerin bu yayınıları okuması yararlı olacaktır.

## İNAKTİVASYON YÖNTEMLERİ

Plazma fraksinasyon ürünleri ve kan komponentlerinde patojenlerin yok edilmesi düşüncesi temel olarak HIV, HCV ve HBV gibi transfüzyonla bulaşan majör etkenlere yönelik olarak doğmuşa da, çok sayıda virus, bakteri, parazit, hatta prionların transfüzyon ile bulaşabildiklerinin gösterilmesi, hedeflenen etkenlerin spektrumunun genişlemesine yol açmıştır. Dahası, rutin tarama testleriyle taramakta olan HIV, HCV ve HBV'nin nadir de olsa tarama testlerinden kaçtığı durumlarda genellikle zaten çok düşük miktarlarda bulunduğu, ancak taranmayan etkenlerin büyük miktarlarda bulunabileceği belirtilmektedir (5). Özellikle de zarfsız virüslerin inaktivasyon yöntemlerinden daha zor etkilendiği bilinmektedir. Günümüzde Pİ ile tüm mikroorganizmaların (virus, bakteri, protozoon), hatta prionların da yok edilmesi hedeflenmektedir.

### Patojen İnaktivasyonunun Etkinliğini Değerlendirmek:

Kan ürünlerinde viral inaktivasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi güçtür. Bakteri ve parazitlerin viabilitesini değerlendirmek, virüslere göre çok daha kolaydır. Transfüzyon açısından önemli virüslerden HBV, HCV ve Parvovirus B19 in-vitro olarak üretilememektedir. Bu nedenle inaktivasyon yöntemlerinin bu virüslere etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla bazı model virüsler veya hayvan modelleri kullanılmaktadır. Alternatif olarak yüksek viremili bağışılardan alınan kanlara inaktivasyon yöntemleri uygulandıktan sonra kalan rezidü virüsler NAT ile de taranabilmektedir. Virüsün bulunduğu kompartiman da önemlidir. Plazmada serbest bulunan virüsler, hücre içinde ya da hücre genomuna entegre halde bulunan virüsler

inaktivasyon yöntemlerinden farklı oranlarda etkilenebilirler (4). Yöntemlerin virüsleri azaltmadaki etkinlikleri log olarak hesaplanmaktadır. 2 log azaltma virüsün %99 oranında, 4 log azaltma ise %99,99 oranında yok edilmiş olduğunu ifade etmektedir. Plazma fraksinasyonunda uygulandığı gibi, birden fazla viral inaktivasyon yönteminin bir arada kullanılması durumunda additif bir etki söz konusudur. 4 log + 4 log = 8 log azalma gibi. Ancak %100 bir inaktivasyonu gösterebilmek mümkün değildir (16).

### Plazma Fraksinasyonunda Pİ (6,17)

Bu grupta plazma fraksinasyonu ile elde edilen albüm, immünglobulinler, faktör preparatları, fibrin yapıştırıcı gibi çeşitli plazma proteinleri (stabil ürünler) yer almaktadır. Bu ürünlerde üretim aşamasında pastörizasyon, kuru veya nemli ısı, Solvent/Deterjan (S/D), pH4, sulfonasyon,  $\beta$ -propiolakton ve nanofiltrasyon gibi yöntemler ile Pİ uygulanmaktadır. Sıklıkla farklı basamaklarda birden fazla yöntem kullanılmaktadır. Virüsler açısından bu yöntemlerden sadece nanofiltrasyon ve kısmen de kuru/nemli ısı ile inaktivasyon zarfsız virüsleri etkileyebilmekte, kalanları zarflı virüslerin inaktive etmektedir. Diğer mikroorganizmalarla inaktivasyon tamdır. Fraksinasyon yöntemlerinin (Cohn fraksinasyon, kromatografik yöntemler, filtrasyon gibi) kendilerinin de inaktivatör etkisi vardır. İşlemlerde kullanılan ayırtırma ve saflaştırma teknikleri ile inaktivasyonda kullanılan maddeler de tekrar uzaklaştırılmaktadır. En az 15 yıllık geçmişi olan bu yöntemler standardize ve validite edilmiş, rutin olarak uygulanmaktadır. Plazma fraksinasyon ürünleri ile viral bulaş riski, karantina, viral inaktivasyon teknikleri ve NAT'ın birlikte uygulanması sonucunda, sıfır olmasa da minimal kabul edilmektedir.

### Labil Ürünlerde Pİ (7, 9, 11, 17-20)

Stabil ürünlerde göre çeşitli güçlükler vardır. Özellikle hücresel elemanlar sorun oluşturmaktadır. TDP, hücresel eleman içermemesi nedeniyle ES ve TS'na göre avantajlıdır. Zarar görecek hücresel eleman içermemesi nedeniyle pek çok kimyasal veya fotokimyasal yöntem, iyonizan radyasyon ve fiziksel metodlar TDP'ya uygulanabilmektedir. Günümüzde Pİ en yaygın olarak TDP'de kullanılmaktadır.

TDP için S/D (solvent / deterjan) ile inaktivasyon ve metilen mavisi ile fotoaktivasyon olmak üzere iki yöntem Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde onay alarak klinik kullanıma girmiştir. Metilen mavisi, mutagenik olabileceğinin gösterilmesi sonucunda bazı ülkelerde kullanımdan kaldırılmıştır. Virüsler açısından kıyaslandığında; metilen mavisi ile fotoaktivasyon zarfsız virüslerde sınırlı bir etki gösterirken, S/D yöntemi ile sadece zarflı virüsler

inaktive olmaktadır. TDP için bir psöralen olan S-59 + UVA ile fotoaktivasyon, riboflavin ile fotoaktivasyon, pastörizasyon, gamma-irradiasyon, UVC ile irradiasyon, ve İnactin (Etilenimin) ile kimyasal inaktivasyon halen üzerinde en çok çalışılan diğer inaktivasyon yöntemleridir.

ES ve TS için henüz klinik kullanıma yaygın olarak girmiş bir yöntem bulunmada umut verenler vardır. ES ve TS'larında hücrelerin terapötik etkinliğinde nükleik asitlerin bir rolünün olmaması nedeniyle, inaktivasyon için hedef olarak özellikle mikroorganizmaların nükleik asitleri seçilmiştir. Psöralenler, riboflavin, metilen mavisi, dimetil metilen mavisi, merosiyanın veya fitalosiyanın gibi siyaninler kullanılarak, farklı dalga boylarında ışık ile gerçekleşen fotoaktivasyon yöntemleri, FRALE (S-303) ve İnactin (PEN 110) olmak üzere de iki kimyasal yöntem, ES ve TS'ları için en çok umut vadeden yöntemler olmuştur. Psöralen ve Riboflavin ile fotoaktivasyon yöntemleri TS için Avrupa'da onay almış ve pazarlanmaktadır. ES için umut vadeden FRALE ve İnactin'in eritrositlerde neoantijenler oluşturarak duyarlanmaya yol açmaları hayal kırıklığı yaratmıştır. ES için de en fazla umut vadeden yöntem Riboflavin ile fotoaktivasyon olarak gözükmektedir.

#### **Solvent / Deterjan Yöntemi:**

TDP'de başarıyla kullanılmaktadır. Plazmalar havuzlanır ve 30°C'da %1 tri(n-butil) fosfat ve %1 Triton X-100 ile en az 4 saat işlem görür. Reagenler, soya yağı ekstraksiyonu ve hidrofobik kromatografi ile uzaklaştırılır. Hidrofobik kromatografinin Prionları da uzaklaştırıldığı gösterilmiştir. İşlem sonunda artık lökosit, bakteri ve parazitler steril filtrasyon ile uzaklaştırılır. Dondurularak veya liyofilize edilerek saklanır. Zarfsız virüslerle etkisizdir. Yakın zamanlarda küçük havuzlara veya tek tek TDP'lere uygulanabilen daha basit bir yöntem de geliştirilmiş ve Mısır'da denenmeye başlanmıştır.

Bu yöntemde plazma proteinlerinin aktivitesi %90'ın üzerinde korunur. Ancak protein S, alfa-1 antiplazmin ve yüksek moleküllü von Willebrand faktörde bir miktar kayıp olduğundan, bu plazmalar kriyopresipitat hazırlamak için uygun değildir.

Herhangi bir toksik etki veya yan etki bildirilmemiş, tersine TDP'ye göre komplikasyon sikliğinin daha az olduğu görülmüştür.

#### **Metilen Mavisi:**

Fenotiyazin olan metilen mavisi ile inaktivasyon, TDP için bazı ülkelerde kullanılmaktadır. ES için de bir metilen mavisi derivesi olan dimetil metilen mavisi ile inaktivasyon çalışma aşamasındadır. Plazma, 1µM metilen mavisi ve

görünür ışık ile, kullanılan ışığa göre 20 dakika - 1 saat işlem görür. Oksijen varlığında güçlü bir redoks potansiyeli olan metilen mavisi fotosensitör olarak etki eder, ancak mekanizması tam bilinmemektedir. Hem DNA, hem viruslerin yüzey yapılarına bağlanır. Artık metilen mavisi plazmadan absorbant bir filtre ile uzaklaştırılabilir. Dondurularak saklanır. Tek tek plazmaya uygulanır, havuzlama gerekmekz. HBV ve hücre içi patojenlere (örneğin HIV'e) etkisi çok iyi değildir. Bu nedenle plazmanın işlem öncesi hücreden arındırılması gerekmektedir. Parvovirus B 19'u inaktive edebildiği gösterilmiştir, ancak zarfsız virislere etkisi biraz daha zayıftır. Fenotiyazinler prion proteinleri ile de etkileşime girmektedir.

Bu yöntemde fibrinojen ve Faktör VIII'de %30 kayıp olduğu, ancak bunun terapötik sonuçlara yansımadığı bildirilmiştir. Kriyopresipitat hem hipofibrinojenemi hem de von Willebrand hastalığında kullanıma uygundur.

Bakteri ve virus DNA'sında, lenfoma hücre kültüründe mutajen olduğu gösterilmiş, ancak farelerde genotoksite saptanmamıştır. Pİ için kullanılan doz, methemoglobinemi tedavisi için verilen dozun %1'inden azdır. İn-vitro mutajen etkisi nedeniyle artık metilen mavisinin filtre ile uzaklaştırılması tercih edilmektedir.

#### **S-59 + UVA:**

TDP ve TS için geliştirilmiştir. S-59 (amotosalen) bir psöralen olup ve UVA varlığında DNA ve RNA'ya kovalent olarak bağlanarak, replikasyon ve transkripsiyonu durdurur. Hemoglobin UVA'yı absorbe ettiğinden ES'ları için uygun değildir. Plazmaya 150 µM S-59 katılır ve 3 dakika 3 J/cm<sup>2</sup> UVA uygulanır. İnaktif yüküm ürünleri 1 saatlik bir işlem ile bir diske adsorbe edilir. Havuzlama gerektirmez. HCV'ye çok etkili olduğu, ancak HBV'nin biraz daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Zarflı, zarfsız virislere, bakterilere etkisi yanında hücre içine de son derece etkilidir. Lökositleri de inaktive eder. Lökosit inaktivasyonunun işinlamadan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu etkisi özellikle TS için önemlidir. Hem Graft Versus Host Hastalığı, hem de sitokin salınımına bağlı non hemolitik febril reaksiyonları önler.

Plazma proteinlerinde %2-15, Faktör VIII'de %25 kayba yol açsa da terapötik sonuçlara etkisi yoktur. TS'na uygulandığında hastaların TS gereksiniminin %35 kadar arttığı, transfüzyondan 1 ve 24 saat sonra da dolaşımındaki trombosit miktarının kontrol grubuna göre % 25 daha düşük olduğu gösterilmiştir.

TS için Helinx/Intercept System (Cerus-Baxter) adı altında ticari olarak pazarlanmaktadır.

### **Pastörizasyon:**

Plazmanın toplu olarak 10 saat süre ile 60 °C'da veya tek tek 3 saat süre ile 50 °C'da pastörizasyonu HIV için son derece etkilidir, ancak diğer virüslerde çok başarılı değildir. Özellikle HIV prevalansının çok yüksek olduğu ve tarama testlerinin yetersiz olduğu Afrika ülkeleri için uygun olabilir.

### **Riboflavin:**

TDP, TS ve ES için Gambo-BCT tarafından geliştirilmiştir. 30 µM Riboflavin ve 12 dakika süreyle 12 J/cm<sup>2</sup> UVA ile işlem sonucunda elektron transfer mekanizmaları ve nükleik asit zincirinde kırıklar oluşturarak patojenler inaktive olmaktadır. Etkinlik derecesi farklı olsa da hem zarflı, hem zarfsız virüsleri inaktive etmektedir. Bakteriler ve protozoonlardan başka, lökositleri de etkilemektedir. Riboflavin vitamin B2 olup, bir yan etkisi olması beklenmemektedir. Ancak TDP'de %50'lere varan protein kayıpları söz konusudur. ES için en fazla umut vadeden yöntemdir. TS'da trombositlere olan etkisi kabul edilebilir sınırlardadır.

### **Gamma İrradiasyon:**

TDP için çalışılmaktadır. İki şekilde; protein ve nükleik asitlerde kovalent bağları açarak ve reaktif serbest radikaller oluşturarak etki eder. Etkinliği uygulanan doz ile ilişkilidir. Virusidal dozlarda ciddi protein kaybı oluşturması önemli bir sorundur.

### **UVC Işık ile İrradiasyon:**

Plazma fraksinasyonunda kullanımda olan bu yöntem TDP için denenme aşamasındadır. UVC nükleik asidi bozar. Tek zincirli nükleik asitler daha duyarlıdır ve duyarlılık genom büyülüğu ile artar. HIV, HCV ve HAV, HBV'ye göre daha duyarlıdır. Bazı ışıyla dirençli zarfsız virüsleri de inaktive eder, ancak UVC'ya rağmen HIV bulaşı bildirilmiştir. Proteinler de zarar görebilmektedir. Çok ince tabakalar halinde plazmaya uygulanması gerektiğinden pratik değildir. Bazı proteinlerde %30-40 kayba yola açar.

### **Inactine (PEN 110):**

TDP ve ES için denenmektedir. Biri nükleik asit, biri guaninin N-7 pozisyonu ile kovalent bağlanan iki fonksiyonel ürünü olan kimyasal bir inaktivatördür. Nükleik asit halkasının açılmasına yol açar ve zincirin okunmasını engelleyen bir stop sinyalinin oluşmasına neden olur. ES lökositten arındırıldıktan sonra Inaktin eklenerek oda ısısında 6-24 saat bekletilir. İşlemden sonra ES'nun yikanarak artık kimyasallar uzaklaştırılır ve additif solüsyon eklenerek saklanır. Zarflı-zarfsız virüslere, hücre içi patojenlere, bakterilere,

protozoonlara ve lökositlere güçlü inaktivatör etkisi vardır. Ancak transfüzyon sonrası 35 ve 42. günlerde transfüze edilen eritrositlerin ömürlerinin %50 oranında kısallığı saptanmıştır. Bu durum kronik transfüzyon gerektiren hastalar için bir sorun oluşturabilir. Ticari kiti Vitex-Pall tarafından INACTINE System adıyla hazırlanmıştır.

### **FRALE (S-303):**

ES için denenmektedir. S-303 bir psöralendir. Aktif kısmı nükleik asitlere bağlanır ve pH'yi değiştirerek kimyasal yolla etki eder. Artık madde inaktif S-300'dür ve ES torbasında 42 gün kalan bir adsorban ile uzaklaştırılması gereklidir. Zarflı-zarfsız virüslere, hücre içi patojenlere, bakterilere, protozoonlara ve lökositlere güçlü inaktivatör etkisi vardır. Eritrositlerde %3-5 kayba yol açsa da, eritrosit ömrünü kısaltmaktadır.

ES için Helinx/Intercept (Cerus-Baxter) adıyla ticari bir kit olarak hazırlanmıştır.

Gerek İnactine, gerekse FRALE'nin eritrosit yüzeyinde neoantijenler oluşturduklarının ve bunlara karşı da alıcıda antikorların geliştiğinin gösterilmesi her iki sistemin önemli ve yapılması gereken bir sakıncasıdır.

### **SONUÇ**

Pİ yöntemleri transfüzyonla mikroorganizma bulaşını ortadan kaldırmak gibi çok cazip görünen bir amaç için geliştirilmiş yöntemler olsa da henüz erken bir aşamasında olduğu söylenebilir. Günümüzde tüm komponentlere uygulanabilecek, standart bir yöntem yoktur. Özellikle komponentler ayrılmadan, tam kana uygulanabilecek bir yöntemin geliştirilmesi çok pratik olacaktır. Şimdilik kullanıma girmiş yöntemler TDP için metilen mavisi ve S/D ile inaktivasyon, çok daha yeni olarak da TS için S-59 / UVA'dır. En çok umut vadeden diğer bir yöntem ise Riboflavin ile fotoaktivasyon olarak gözükmemektedir. Bu sistem de günümüzde ticari olarak mevcuttur. Komponentin terapötik özelliklerinin tam korunması, toksisite, uygulama kolaylığı vs gibi halen tam çözülememiş sorunlar mevcuttur. Ek olarak bu yöntemlerin tümü pahali yöntemlerdir ve hiç birinin maliyet etkin olduğu gösterilememiştir.

### **Kaynaklar**

1. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. JAMA 2003; 289: 959-62
2. Morgenthaler JJ. New developments in plasma fractionation and virus inactivation. Vox Sang 2000, 78(S2): 203-204
3. Corash L. Inactivation of viruses, bacteria, protozoa

and leukocytes in platelet and red cell concentrates. Vox Sang 2000; 78(S2): 205-210

4. Dodd RY. Pathogen inactivation: mechanisms of action and in vitro efficacy of various agents. Vox Sang 2002 83(S1): 267-70

5. AuBuchon JP. Pathogen inactivation in cellular blood components: Clinical trials and implications of introduction to transfusion medicine. Vox Sang 2002 83(S1): 271-275

6. Horowitz B. Pathogen inactivated transfusion plasma: Existing and emerging methods. Vox Sang 2002 83(S1): 429-436

7. Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. Transfus Apheresis Sci 2008; 39: 75-82

8. Seghatchian J. Current opinions on the role of pathogen reduction technology in improving the viral safety of blood and derivatives. Transfus Apheresis Sci 2008; 39: 49-50

9. Solheim BG, Seghatchian J. The six questions of pathogen reduction technology: an overview of current opinions. Transfus Apher Sci. 2008;39:51-7

10. Hellstern P. Fresh-frozen plasma, pathogen-reduced single-donor plasma or bio-pharmaceutical plasma? Transfus Apher Sci. 2008;39:69-74.

11. Seghatchian J, Walker WH, Reichenberg S. Updates on pathogen inactivation of plasma using Theraflex methylene blue system. Transfus Apher Sci. 2008;38:271-80

12. Svae TE, Neisser-Svae A, Bailey A, Reichl H, Biesert L, Schmidt T, Heger A, Römisch J. Prion safety of transfusion plasma and plasma-derivatives typically used for prophylactic treatment. Transfus Apher Sci. 2008;39:59-67

13. Webert KE, Cserti CM, Hannon J, Lin Y, Pavenski K, Pendergrast JM, Blajchman MA. Proceedings of a Consensus Conference: pathogen inactivation-making decisions about new technologies. Transfus Med Rev. 2008; 22:1-34

14. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies - preliminary report of a consensus conference. Vox Sang. 2007; 93:179-82

15. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. Transfusion. 2007;47:2338-47

16. Prowse C. Pathogens, plasma proteins and prions. Blood Banking and Transfusion Medicine 2003; 1(S1): 257-59

17. Pathogen inactivation of labile blood products. Council of Europe Publishing. 2001

18. Chapman J. Progress in improving the pathogen safety of red cell concentrates. Vox Sang 2000; 78(S2): 203-204

19. Corash L. Inactivation of viruses, bacteria, protozoa and leukocytes in platelet and red cell concentrates. Vox Sang 2000; 78(S2): 205-210

20. Goodrich RP. The use of Riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. Vox Sang 2000; 78(S2): 211-215

# Periferik Kök Hücre Mobilizasyonunda Büyüme Faktörleri

► *Simten Dağdaş, Doç. Dr. Gülsüm Özter\**

Hematopoietik kök hücreler (HKH) esas olarak kemik iliğinde (%1.1) ve çok az miktarda da periferik kanda (%0.06'↓) bulunur. Bununla birlikte kemoterapi ve/veya sitokinler verilerek dolaşan kök hücrelerin sayısı 10-100 kat artırlabilir ve bu proces **hematopoietik kök hücre mobilizasyonu** olarak isimlendirilir.

\* İlk kez 1962'de periferal kanda az miktarda HKH'in bulunduğu gösterildi.

\* 1970'lerde kemoterapi sonrası dolaşan HKH'lerin sayısında artış olduğu gösterildi.

\* 1986'da ilk kez mobilize periferal kan hücreleri kullanılarak otolog kök hücre nakli yapıldı.

Başlangıçta mobilizasyon protokollerini yalnız kemoterapiyi içermekteydi. 1985'de human G-CSF'nin keşfi ve klinik gelişiminden sonra sitokin mobilizasyonu standart rejim oldu. Günümüzde Periferik kök hücre (PKH) mobilizasyonu için G-CSF tek başına veya kemoterapiyle birlikte kullanılmaktadır.

Halen klinik kullanımında geçerli iki granülosit koloni uyaran faktör (Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) bulunmaktadır: Filgrastim (neupogen) ve lenograstim (granocyte).

## Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

İki G-CSF formunun kimyasal yapısı farklıdır Her ikisi de rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiştir. Granocyte (glycosylated G-CSF) memeli hücre kültürlerinde elde edilmiştir. Glikosiledir ve endojen insan molekülü ile tam özdeş gerçek bir glikoproteindir. Neupogen (nonglycosylated G-CSF) ise bakterial hücre kültürlerinde elde edilir ve bakterilerin protein üretimi memelilerinkine göre daha az gelişmiş olduğu için filgrastim doğal molekül ile yapısal olarak tam özdeş değildir. Üretim sürecindeki bu fark iki molekül arasındaki aminoasit sırası ve glikosilyondaki farklardan sorumludur. Glikosylation molekülün stabilitesini sağlar. Glikosile G-CSF pH, ısı ve proteolizdeki değişimlere karşı daha stabildir. Bu granocyte'ın oda sıcaklığında 2 yıl stabil kalmasını sağlar. Bu durum soğuk zincire gerek olmaması nedeniyle hastalar ve eczacılar açısından bir avantaj sağlamaktadır. Neupogenin ise +4 derecede saklanması

gerekmektedir.

## Bağlanma Affiniteleri ve Biyolojik Aktiviteleri

G-CSF aktivitesi, granülosit progenitörleri ve nötrofillerin üzerinde bulunan bir spesifik transmembran reseptörüne balanmasıyla ortaya çıkar. Granocyte'in G-CSF reseptör bağlanma afinitesinin Neupogen'e göre 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Böylece daha düşük serum konsantrasyonları gerektirir. Bu durum muhtemelen glikozile G-CSF'nin hayvanlarda ve insanlarda in vitro ve in vivo olarak aktivitesinin daha fazla olmasının nedenini açıklamaktadır. Gerçekten 1 µg Neupogen 100 000 biyolojik ünite içerirken 1 µg Granocyte 127 750 ünite içerir. In vitro olarak gözlenen bu %27'lik fark klinik çalışmalarada da gözlenmiştir.

## Fonksiyonel Aktiviteleri

Normal insan kemik iliği kültürlerinde nötrofil koloni oluşumuna etkileri karşılaştırıldığında, lenograstim filgrastime göre 16 kat daha düşük dozlarda nötrofil kolonileri oluşturur. Ayrıca pik etki için ise yarı doz kullanım gereklidir.

Nötrofil fonksiyonları üzerine iki G-CSF molekülünün farklı etkileri vardır. Filgrastim nötrofil kemotaksisi ve morfolojisinde değişikliğe sebep olur. Lenograstim muhtemelen endojen G-CSF'ye benzerliği nedeniyle nötrofil kemotaksisi ve morfoljisinde değişikliğe sebep olmaz. Böylece lenograstimin fizyolojik olarak daha sağlam hücrelerin oluşumuna sebep olduğu söylenebilir. Ancak bunun klinik anlamını değerlendirmek için yeni çalışmalar gerekmektedir.

Yapılan klinik çalışmalarında CD34+ hücre mobilizasyonunda 1 µg Granocyte'in 1 µg Neupogenden daha potent olduğu (%27) ancak 1 İÜ Granocyte ile 1 İÜ Neupogenin eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir. De Arriba ve ark. meme CA'lı 30 hastada yaptıkları randomize bir çalışmada her bir üründen aynı IU (800 000IU/kg/gün) verilmesiyle aynı sonuçları elde etmek için %31 daha fazla µg Neupogen gerektiğini göstermişlerdir. (8,4 µg/kg/gün karşılık 6,4 µg/kg/gün) Höglund ve arkadaşları ise 30 sağlıklı gönüllüde her bir ürünün farklı IU verilmesinin (10 µg/kg/gün)

etkilerini karşılaştırıldı. Granulocyte grubunda %27 daha fazla CD34+ hücre elde edildi görüldü.

### **G-CSF Maruziyeti Sonrası Kemik İliği ve Periferik Kandaki CD34 + Hücre Alt Gruplarının Akım Sitometrik Özellikleri**

Lenograstim veya Filgrastim kullanılan hastalarda lökoferez ürününde veya kemik iliğinde lineage spesifik CD34+ alt gruplarının (myeloid, megakaryosit ve eritroid) flow sitometrik incelemesinde majör farklılık saptanmamıştır. Ancak lenograstim ve filgrastim uygulanan hastaların lökoferez ürününde lenfoid progenitorlerde (CD19+ ve CD 7+ alt gruplarında) anlamlı bir fark gösterilmiştir. (CD19+ alt grup Granocyte kullanılanlarda %2,5, Neupogen kullananlarda % 1, CD7+ alt grup Granocyte kullanılanlarda %6, Neupogen kullananlarda %2)

### **Sağlıklı Donörlerde Lenograstim veya Filgrastim Kullanımı**

Massimo Martino ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada G-CSF kullanımının 4 ve 5. günlerinde gözlenen kandaki pik CD34+ hücre sayısı, CFU-GM sayısı ve toplanan target CD34+ hücre sayısı açısından lenograstim ve filgrastim kullanılan hastalarda fark saptanmadı.

Watts ve ark.ları 20 sağlıklı vericide her iki form G-CSF'nin hematolojik etkilerini karşılaştırmıştır. Çalışma dizaynı çapraz geçişli olup, hastalar kendi kontrol grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada kullanılan doz her iki G-CSF için günlük 5 mcg/kg ciltaltı yolla toplam 6 gün uygulanmasıdır. Lenograstim kolunda filgrastime göre elde edilen lökosit sayısı ve graniülosit-makrofaj koloni oluşturan hücre (GM-CFC) miktarının önceki çalışmalara benzer olarak fazla olduğu görülmüştür. Dolaşımındaki CD34+ hücre miktarı ise lenograstim kolunda bir miktar daha fazla olmasına rağmen istatistiksel bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (53637/µl karşı 45964/µl, p>0,05).

Sağlıklı vericilerde yapılan diğer bir çalışmada ise 400 sağlıklı vericide kök hücre mobilizasyonuna verici yaş, cinsiyet, verici ağırlığı ve kullanılan G-CSF tipinin etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada akraba dışı vericilerde lenograstim (n=185), kardeş ve akraba vericilerde filgrastim (n=215) kullanılmıştır. Kullanılan G-CSF dozu her iki formulasyon için aynıdır (10 mcg/kg/gün). Çok değişkenli analizde GM-CFC miktarına, kullanılan G-CSF tipinin etkisi olduğu ( $p=0,01$ ), ancak CD34+ hücre miktarının benzer olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada kadın verici sayısının azlığı nedeni ile, yalnızca erkek vericilerde değerlendirme yaptıklarında, CD34+ miktarının lenograstim kolunda

istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla olduğunu gözlerlerken, çok değişkenli analizde ise bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır.

### **Otolog Periferik Kök Hücre Mobilizasyonunda Lenograstim veya Filgrastim Kullanımı**

François Lefrere ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir analizde hematolojik malignensi olan hastalarda kemoterapiyle birlikte G-CSF kullanılan hastalarda toplanan ortalama CD34+ hücre sayısı, minimal  $3 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ hücre elde etmek için gereken lökoferez sayısı, mobilizasyon yetersizliği olan hasta sayısı Lenograstim yada Filgrastim alan hastalarda benzer bulunmuştur.

Meme kanseri 30 hastada kemoterapi sonrası kök hücre mobilizasyonu için lenograstim (n=15) veya filgrastim (n=G-CSF) kullanımının etkisi değerlendirildiğinde, her iki G-CSF ile benzer CD34+ hücre miktarı elde edildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada aferez maliyeti de değerlendirilmiş ve her iki G-CSF'nin maliyeti değiştirmemiş saptanmıştır.

Selmin Ataergin ve arkadaşlarının otolog kök hücre mobilizasyonunda 10 µg/gün Filgrastim veya 7,5 µg/gün lenograstim kullanarak yaptığı randomize bir çalışmada her iki kolda toplanan ortalama CD34+ hücre sayısında, aferez sayısında ve ortalama aferez volümünde fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada postransplant dönemde hastalara aynı tip G-CSF'den 5 µg/kg/gün kullanıldığından lökosit ve platelet engraftmanları, G-CSF gereken gün sayısı ile transfüzyon ve paranteral antibiyotik ihtiyacı benzerdi.

Otolog kök hücre nakli sonrası nötrofil ve trombosit engraftmanı üzerine iki G-CSF formunu karşılaştırın retrospektif bir çalışmada her iki ilaç da engraftmanda eşit etkinlikte olup lökosit engraftmanına kadar gereken G-CSF dozu Lenograstim için 38,5 µg/kg iken Filgrastim için 54 µg/kg idi.

### **Yan Etki**

Her iki ilaç için en sık görülen yan etkiler ateş, kas-iskelet ağrıları, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar ve baş ağrısıdır. Hematopoietik kök hücre mobilizasyonu için G-CSF tiplerini karşılaştırılan çalışmalarla yan etkilerin sikliği ve şiddetinin benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarla ilaç kesilmesine gerek kalmadan, özellikle en sık görülen yan etkilerin paracetamol kullanımı ile düzelttiği bildirilmektedir. Her iki tip G-CSF'de benzer siklikta dalak büyülüğüne yol açmaktadır. Ayrıca, nadiren de olsa dalak rüptürü vaka raporları olarak bildirilmektedir.

### **Dozaj ve Farmakoekonomik Analiz**

Kemoterapiye bağlı nötropeniyi azaltmak için tavsiye edilen doz Neupogen için: 5 µg/kg/gün, Granocyte için: 150 µg/m<sup>2</sup>/gün'dür. Bununla beraber pratikte genellikle ağırlık ve boyaya bakılmaksızın 1 flakon kullanılmaktadır. 65 kg ve 1,7 m<sup>2</sup> bir şahıs için 275 µg (150 µg/m<sup>2</sup>) granocyte ve 325 µg (5µg/kg) Neupogen gerekmektedir. Her ikisi de 32,5 MIU'ye karşılık gelmektedir.

Mobilizasyonda kullanılan dozlar kemoterapiyle birlikte kullanılabilecek Neupogen için: 5 µg/kg/gün (0,5 MIU/kg/gün), Granocyte için: 150 µg/m<sup>2</sup>/gün (19,2MIU/m<sup>2</sup>/gün), tek başına kullanılacaksa her iki ilaç için de 10 µg/kg'dır.

Bir ilaçın etkisi, güvenliği ve tolerabilitesi yanında fiyatı da ilaçın tercih edilmesinde önemli bir faktördür. İki ürünün biyolojik yapısı farklı olduğu için her ünitenin, flakonun ve günlük dozun fiyatını dikkate almak gereklidir. Granocyte 34'ün 1 flakonu Neupogen 30'a göre %12 daha fazla ünite ilaç içeriği için Granocyte 34'ün 1 flakonunun fiyatı Neupogen 30'un 1 flakonunun fiyatının %12'ine eşit ya da daha düşük ise maliyet Granocyte'in lehine olacaktır. Tersi durum ise Neupogen'in lehinedir.

Fransa'da yapılan bir çalışmada ortalama vücut ağırlığı 65 kg ve vücut yüzey alanı 1,7 m<sup>2</sup> bir insanda kullanılacak günlük doz neupogen için 325 µg ve granocyte için ise 255 µg'dır. Granocyte 34 (263 µg) veya Neupogen 30 (300 µg) fiyatı Fransa'da yaklaşık %100'dür. 1MÜ granocyte %2,94 ve 1MÜ neupogen %3,33 iken, 1 µg granocyte %0,38 ve 1 µg neupogen %0,33 etmektedir. Bu çalışmada günlük maliyetleri değerlendirildiğinde genellikle granocyte avantajlı görülmektedir.

PKH mobilizasyonu ve toplanmasını optimal düzeye getirmek için bir çok klinik çalışma yapılmaktadır. Ancak hala hastaların önemli bir kısmında yeterli mobilizasyon sağlanamamaktadır (Lenfoma, MM ve AML'de %25, sağlam donörde %10-20). Bu nedenle yeni mobilizasyon stratejileri araştırılmaktadır.

### **PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNDA YENİ AJANLAR**

**PEGYLATED G-CSF (PEGFİLGRASTİM)** – Filgrastim ve mono methoxypolyethylene glycol konjugatıdır. Plazma yarı ömrü:33 saatdir. Bir polietilen glikolün kovalen konjugasyonu ile geliştirilmiştir. Bu da renal klirensinin azalmasına ve yarı ömrünün uzamasına sebep olur. Tek doz uygulanması nedeniyle hospitalizasyon süresini kısaltır, trombositopeniye bağlı hemorajik komplikasyon riskini azaltır ve hastaların uyumunu kolaylaştırır. Bugün ABD'de

myelosupressif tedaviyi takiben gelişen nötropeniyi azaltmak için onaylanmıştır. Mobilizasyondaki kullanımı açısından çalışmalar sürdürülmemektedir. Tek doz enjeksiyon anlamlı PKH mobilizasyonuna sebep olmaktadır. Pik PKH sayısı günlük filgrastim uygulamasına göre 3 kat daha fazla ve 1-2 gün önce gözlenmiştir.

**AMD-3100** – Son zamanlarda en umit vadeden mobilize edici ajandır. CXCR4 antagonistidir. CXCR4 CD34+ hücrelerin üzerinde bulunan bir reseptördür. SDF-1 (stromal derived growth factor) CXCR4'ün ligantıdır. SDF-1 ve CXCR4 arasındaki ilişki kök hücrelerin Kİ'ne yerleşmesi ve migrasyonunu regule eder. AMD-3100 SDF-1'in CXCR4'e bağlanması bloke eder. Başlangıçta HIV enfeksiyonunun tedavisi için geliştirildi. CXCR4 HIV virüsünün CD4+ T hücrelerine girişinde bir koreseptördür. SDF/CXCR4 sinyalinin kesilmesi G-CSF tarafından HKH mobilizasyonunda kritik bir basamaktır. G-CSF tedavisi Kİ SDF-1 proteininde azalmaya sebep olur. Bu da HKH mobilizasyonu ile iyi koreledir.

Liles ve grubunun yaptığı faz I çalışmada AMD-3100'ün SC enjeksiyonunu takiben 1 saat sonra lökosit sayısında hızlı bir artış olduğu görüldü. 9 saat sonra CD 34+ hücrelerde 15 kat artış oldu. 24 saat sonra bazal düzeye döndü. Aynı grubun sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada G-CSF ve AMD-3100'un sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde hafif yan etkiler görülmüştür (perioral parestesi, bulantı ve kusma).

Başka bir faz I çalışmada Multiple myeloma ve non Hodgkin lenfomalı hastalarda tek bir enjeksiyonu takiben total BK ve CD34+ hücre sayısında 4 ve 6 saat içinde anlamlı bir artıya sebep olmuştur.

Flomenberg ve grubunun MM ve NHL'lı hastalarda yaptığı (faz II) randomize çalışmada kök hücre mobilizasyonunda G-CSF + AMD 3100 kombinasyonunun tek başına G-CSF'ye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada tek başına G-CSF ile mobilizasyon yetersizliği olan hastalarda G-CSF + AMD-3100 ile başarılı mobilizasyon sağlanıldığı gösterilmiştir.

Periferik kök hücre mobilizasyonunda kullanılmak üzere araştırılan diğer ajanlar: CTCE-0021 (SDF-1 analogu), Gro-ß (CXC kemokin ailesinin bir üyesidir. CXCL-2 agonistidir), IL-8, IL-3, Rekombinant human growth hormon, Stem cell faktör, Eritropoetin, Trombopoetin.

### **SONUÇ**

\* Günümüzde klinik kullanımda geçerli iki granülosit koloni uyarıcı faktör mevcuttur.

(Lenograstim ve Filgrastim)

\* Her iki ilaçta aynı endikasyonlarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

\* İki ilaçın IU bazında etkinlikleri ve yan etkileri eşittir ve maliyet hesabı yapılrken bu durumun dikkate alınması gereklidir.

\* Klinik çalışmaların sonuçları gözden geçirildiğinde genelde lenograstimin GM-CFC miktarını artırırken, dolaşma mobilize olan CD34+ hücre miktarı üzerine her iki tip G-CSF'nin birbirine üstünlüğü görülmemektedir.

\* Tek enjeksiyon nedeniyle hastanede kalis süresini, aferez sayısını, yan etkileri ve dolayısıyla maliyeti azaltabilecegi düşünülen AMD-3100 (hızlı etkili) ve PEGFİLGRASTİM (uzun etkili) ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Nevri B, Link DC, Di Persio F. Cytokines and Hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem.* 99:690-705, 2006
2. Fruehauf S, Seggewiss R. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem cell mobilization and strategies for improvement. *Br J Haematol.* 122:360-375, 2003
3. Cashen AF, Nevri B, Di Persio J. AMD-3100: CXCR4 antagonist and rapid stem cell-mobilizing agent. *Future Oncol.* 3(1):19-27,2007
4. Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci.* 38 :229-236, 2008
5. Pelus LM. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand. *Cur Opin Hematol.* 15:285-292,2008
6. Martin-Christin F. Granulocyte colony stimulating factors: How different are they? How to make a decision? *Anti-Cancer Drugs.* 12:185-191, 2001
7. Saunders G. G-CSFs in daily pharmaceutical practise. *Aten Farm.* 3(4):266-70,2001
8. Ribeiro D, veldwijk MR, Benner A, Laufs S, Wenz F, Ho AD, Fruehauf S. Differences in functional activity and antigen expression of granulocytes primed in vivo with filgrastim, lenograstim, or pegfilgrastim. *Transfusion,* 47:969-980,2007
9. De Arriba F, Lozano ML, Ortuno F, Heras I, Moraleda JM, Vicente V. Prospective randomized study comparing the efficacy of bioequivalent doses of glycosylated and nonglycosylated rG-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells. *Br J Haematol.* 96: 418-420, 1997
10. Höglund M et al. Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and nonglycosylated G-CSF in healthy volunteers: a comparative study. *Eur J Haematol* 59:177-

83,1997

11. Schioldt I, Knutsen LM, Jensen L, Nikolajsen K, Gaardsdal E, Johnsen HE. Flow cytometry comparison of CD34+ subsets in bone marrow and peripheral blood after priming with glycosylated or non-glycosylated rhG-CSF. *Bone Marrow Transplant* 21:1167-1170,1998
12. Lefrere F, Belanger C, Audat F, Hermine O, Cavazzano-Calvo M, Arnulf B, Buzyn A, Varet B The dose of granulocyte-colony stimulating factor after chemoprimer therapy does not influence apheresis yield of progenitor cells: a retrospective study of 91 cases. *Transfusion* 39(11):1207-11, 1999
13. Martino M, Console G, Irrera G, Callea I, Condemi A, Dattola A, Messina G, Pontari A, Pucci G, Furlo G, Bresolin G, Iacopino P, Morabito F. Harvesting peripheral blood progenitor cells from healthy donors: retrospective comparison of filgrastim and lenograstim. *J Clin Apher.* 20: 129-136, 2005;
14. Watts MJ, Addison I, Long SG, Hartley S, Warrington S, Boyce M, Linch DC. Crossover study of the haematological effects and pharmacokinetics of glycosylated and non-glycosylated G-CSF in healthy volunteers. *Br J Haematol.* 98: 474-49, 1997
15. Ataergin S, Arpacı F, Turan M, Solchage L, Çetin T, Öztürk M, Özeti A, Kömürcü S, Öztürk B. Reduced dose of lenograstim is as efficacious as standard dose of filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a randomized study in patients undergoing autologous peripheral stem cell transplantation. *Am J Hematol* 83(8):644-8, 2008
16. Huttmann A, Schirrasi K, Seeber S, Bojko P. Comparison of lenograstim and filgrastim: effects on blood cell recovery after high dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Cancer Res Oncol* 131:152-156, 2005
17. Liliu H, Le Pen C. Evaluation of treatment costs with recombinant human granulocyte colony stimulating factors in the mobilisation of stem cells. *J Pharm Clin* 18:277-81, 1999.

\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi